

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CLÍNICA ODONTOLÓGICA
MESTRADO EM CLÍNICA ODONTOLÓGICA

ISABELA CHIGUTI YAMASHITA BASTOS

**Frequência de reações adversas relacionadas ao uso dos anestésicos locais
articaína e lidocaína em odontologia**

VITÓRIA
2015

ISABELA CHIGUTI YAMASHITA BASTOS

**Frequência de reações adversas relacionadas ao uso dos anestésicos locais
articaína e lidocaína em odontologia**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Odontológica do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Clínica Odontológica.

Orientadora: Profa. Dra. Jackeline Coutinho Guimarães

VITÓRIA
2015

Dados Internacionais de Catalogação-na-publicação (CIP)
(Biblioteca Setorial do Centro de Ciências da Saúde da Universidade
Federal do Espírito Santo, ES, Brasil)

B327f Bastos, Isabela Chiguti Yamashita, 1986 -
Frequência de reações adversas relacionadas ao uso dos
anestésicos locais articaína e lidocaína em odontologia / Isabela
Chiguti Yamashita Bastos – 2015.
77 f. : il.

Orientador: Jackeline Coutinho Guimarães.

Dissertação (Mestrado em Ciências Odontológicas) –
Universidade Federal do Espírito Santo, Centro de Ciências da
Saúde.

1. Anestésicos locais. 2. Reação adversa. 3. Carticaína.
I. Guimarães, Jackeline Coutinho. II. Universidade Federal do
Espírito Santo. Centro de Ciências da Saúde. III. Título.

CDU: 616.314

ISABELA CHIGUTI YAMASHITA BASTOS

**Frequência de reações adversas relacionadas ao uso dos anestésicos locais
articaína e lidocaína em odontologia**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Odontológica do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Clínica Odontológica.

Aprovado em 21/12/2015

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Jackeline Coutinho Guimarães
Universidade Federal do Espírito Santo – UFES

Prof^a. Dr^a. Daniela Nascimento Silva
Universidade Federal do Espírito Santo – UFES

Prof^a. Dr^a. Karla Corrêa Barcelos Xavier
Universidade Federal do Espírito Santo – UFES

Dedico este trabalho,

Ao meu melhor amigo,
meu amor...

Fernando

Aos meus pais,
Miyuki e Washington,
e à minha irmã,

Fernanda,
meus tesouros...
meus amores...

AGRADECIMENTOS

A **Deus**, por sempre guiar meus passos e iluminar os meus caminhos.

Aos meus pais, **Miyuki e Washington**, exemplos de força e determinação. Vocês me ensinaram o valor da educação e sempre me incentivaram a estudar cada vez mais. Minha gratidão eterna por terem trabalho muito e abdicado de muitos sonhos para que eu pudesse ser quem sou hoje.

À minha irmã **Fernanda (Me amis)**, por ter aberto o caminho para que eu concluísse o mestrado. Obrigada pela amizade, cumplicidade e paciência. Apesar de todos os nossos “mal-entendidos” e diferenças saiba que eu te amo e sempre torço por você.

Ao **Fernando**, meu amado marido, por participar de cada momento desta caminhada tornando tudo mais simples. Você foi fundamental para a conclusão deste trabalho! São tantos bons adjetivos para te descrever que não caberia aqui! Obrigada por ser exemplo e inspiração na minha vida!

Tia Su e Tio Edão, vocês sempre foram presença constante na minha vida. Obrigada por cuidarem de mim!

Amanda, minha prima-irmã, obrigada pela amizade e cumplicidade. Sem você o artigo em inglês não estaria pronto a tempo...

Aos meus sogros, **Carmen (Mamuska) e Manuel**, que me acolheram em sua família. Em especial à mamuska, por ser essa pessoa doce, que me acalmou nas horas que mais precisei.

À minha cunhada, **Carla**, por sempre ter torcido por mim!

À minha orientadora, professora **Dra. Jackeline Coutinho Guimarães**, por ter me ensinado que os pequenos detalhes fazem a diferença. Obrigada por todos os ensinamentos!

À coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Odontologia Integrada da Universidade Estadual de Maringá, professora **Dra. Mitsue Fujimaki**, por ter se disponibilizado em me ajudar no que fosse preciso.

À professora **Dra. Carina Gisele Costa Bispo** da Universidade Estadual de Maringá, pela generosidade com que me acolheu. Obrigada por tudo!

À professora **Dra. Ana Beatriz Tozzo Martins**, pela execução das análises estatísticas e pelo tempo que disponibilizou para tirar as minhas dúvidas.

Às professoras **Dra. Daniela Nascimento Silva** e **Dra. Elizabeth Pimentel Rosetti**, pelas considerações e contribuições ao trabalho durante a qualificação.

Aos meus colegas, **Carol**, **Douglas** e **Eline**, por terem tornado o mestrado muito mais divertido. As tardes de estudo com vocês sempre renderam boas risadas e muitas histórias...

Às minhas Marias, **Jé Maria**, **Lu Maria** e **Ana Maria**, por tornarem os meus dias mais alegres e por sempre torcerem por mim!

À secretária do Programa de Pós-Graduação em Clínica Odontológica da Universidade Federal do Espírito Santo, **Regina Lucia Sales**, por me tranquilizar nos momentos de angústia e por todas as gentilezas.

RESUMO GERAL

Apesar da segurança demonstrada pelos anestésicos locais, reações adversas podem estar associadas à utilização destes fármacos. **Objetivos.** Este estudo determinou a frequência de reações adversas relacionadas à anestesia local odontológica com articaína 4% associada à epinefrina 1:100.000 comparada a lidocaína 2% associada à epinefrina 1:100.000, e correlacionou as reações adversas a fatores inerentes ao paciente e ao tratamento instituído. **Materiais e Métodos.** Em um total de 727 pacientes atendidos no Setor de Urgência da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo (FOUSP), 338 pacientes foram submetidos à anestesia local com lidocaína 2% associada à epinefrina 1:100.000 e 389 pacientes foram submetidos à anestesia local com articaína 4% associada à epinefrina 1:100.000. Para cada procedimento foi preenchido um formulário contendo dados do paciente, da anestesia local aplicada e das possíveis reações adversas. Os dados tabulados no programa Microsoft Excel® 2010 foram submetidos ao Teste Exato de Fisher e Qui-quadrado de Pearson, ao nível de 5% de significância. **Resultados.** A frequência geral de reações adversas foi de 3,71%, sendo a sudorese e palidez as mais observadas. Houve associação entre reação adversa e utilização de medicação diária nos pacientes anestesiados com articaína. Não foi observada associação entre duração e tipo do procedimento com a ocorrência de reações adversas nos pacientes anestesiados com articaína, sendo que esta associação pôde ser observada naqueles que foram anestesiados com lidocaína. Ainda, nos pacientes anestesiados com lidocaína houve associação entre reação adversa e primeira anestesia. **Conclusões.** Diante da baixa frequência de reações adversas relacionadas à utilização de articaína e lidocaína ambas as soluções são consideradas seguras para uso em odontologia. A articaína demonstrou superioridade em relação à menor frequência de reações adversas em procedimentos mais longos e/ou cirúrgicos quando comparada a lidocaína.

Palavras-chave: Anestésicos locais. Reação Adversa. Carticaína.

ABSTRACT

Despite the security demonstrated by local anesthetics, adverse reactions may be associated with use of these drugs. **Objectives.** This study determined the frequency of adverse reactions related to local dental anesthesia with 4% articaine associated with 1:100,000 epinephrine compared to 2% lidocaine associated with 1: 100,000 epinephrine, and correlate adverse reactions to factors inherent to the patient and treatment established. **Materials and Methods.** A total of 727 patients treated in emergency center of the School of Dentistry at São Paulo University (FOUSP), 338 patients underwent local anesthesia with 2% lidocaine associated with epinephrine 1:100,000 and 389 patients underwent local anesthesia with 4% articaine associated with epinephrine 1:100,000. For each procedure was completed a form containing patient data, applied local anesthesia and possible adverse reactions. The data tabulated in Microsoft Excel 2010 program were submitted to Fisher's exact test and chi-square test, at 5% significance level. **Results.** The overall incidence of adverse reactions was 3.71%, the sweating and pallor were the most observed. There was an association between adverse reactions and use of daily medication in patients anesthetized with articaine. There was no association between duration and type of procedure with the occurrence of adverse reactions in patients anesthetized with articaine, and this association was observed in those who were anesthetized with lidocaine. Even in patients anesthetized with lidocaine was no association between adverse reactions and first anesthesia. **Conclusions.** Due to the low frequency of adverse reactions related to the use of articaine and lidocaine both solutions are considered safe for use in dentistry. Articaine demonstrated superiority compared to lower frequency of adverse reactions in longer and/ or surgical procedures compared to lidocaine.

Key-words: Local anesthetics. Side effects. Carticaine.

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Tabela 1 – Distribuição dos pacientes de acordo com as variáveis abaixo relacionadas para as soluções anestésicas de lidocaína e articaína.....	28
Tabela 2 – Associação entre reação adversa e variáveis abaixo relacionadas (idade, medo ao atendimento odontológico, tipo e duração do procedimento) nos pacientes anestesiados com lidocaína e articaína.....	28
Tabela 3 – Distribuição dos pacientes de acordo com as variáveis abaixo relacionadas (idade, medo ao atendimento odontológico, tipo e duração do procedimento) e a ocorrência de reações adversas para as soluções de lidocaína e articaína.....	29
Tabela 4 – Associação entre reação adversa e variáveis abaixo relacionadas (gênero, fatores de risco, primeira anestesia, reação adversa anterior, medicação diária e medicação antes da consulta) nos pacientes anestesiados com lidocaína e articaína.....	29
Tabela 5 – Distribuição dos pacientes de acordo com o tipo de procedimento odontológico realizado e solução anestésica utilizada.....	30
Quadro 1 – Ocorrência de reações adversas por paciente de acordo com a solução anestésica utilizada	31

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

FOUSP - Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

FDA - Food and Drug Administration

CEP - Comitê de Ética em Pesquisa

OMS - Organização Mundial da Saúde

mg/Kg - miligrama por quilograma

mg - miligrama

mm - milímetro

mL - mililitro

% - porcentagem

® - marca registrada

± - mais ou menos

< - menor

* - significante

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO GERAL	11
2 ARTIGO (VERSÃO EM PORTUGUÊS).....	18
RESUMO	19
METODOLOGIA.....	22
RESULTADOS.....	25
DISCUSSÃO	32
CONCLUSÕES.....	37
REFERÊNCIAS	38
3 CONCLUSÕES GERAIS.....	41
4 REFERÊNCIAS GERAIS	42
ANEXO A – Parecer de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa	45
ANEXO B – Normas da Revista Anesthesia Progress	46
APÊNDICE A – Formulário preenchido ao final de cada atendimento: Reações adversas com anestésicos locais.....	53
APÊNDICE B – Versão em inglês do artigo científico escrito nas normas da revista Anesthesia Progress	55

1 INTRODUÇÃO GERAL

A ausência de dor é um fator imprescindível para realização de procedimentos durante um tratamento odontológico, o que torna os anestésicos locais, fármacos de extrema importância e ampla utilização na prática odontológica. Um vasto arsenal de agentes anestésicos locais está disponível em que se destacam as bases do tipo amida: lidocaína, mepivacaína, prilocaína, bupivacaína, etidocaína e articaína (MALAMED, 2013).

O cloridrato de lidocaína foi sintetizado em 1943 e, em 1948, tornou-se o primeiro anestésico local do tipo amida a ser comercializado. Poucos anos após a sua introdução, a lidocaína substituiu a procaína como a substância de escolha para o controle da dor, tornando-se o anestésico local mais amplamente utilizado na medicina e na odontologia, uma posição mantida atualmente na maioria dos países (MALAMED, 2013). Constitui o “padrão ouro”, a substância à qual todos os novos anestésicos locais são comparados (COSTA et al., 2005; TORTAMANO et al., 2009; BISPO et al., 2011).

Na América do Norte o cloridrato de lidocaína está disponível em duas formulações: a 2% associado à adrenalina 1:50.000 e a 2% associado à adrenalina 1:100.000, não estando mais disponível em tubetes odontológicos em sua forma “pura” de lidocaína a 2% sem adrenalina. Ainda, uma formulação de lidocaína a 2% com adrenalina 1:300.000 está disponível em alguns países (MALAMED, 2013). A lidocaína 2% associada à adrenalina 1:100.000 é utilizada como parâmetro para comparação com os novos anestésicos locais quando se pretende avaliar eficácia e segurança (MOORE; HERSH, 2010).

A lidocaína é comercializada para uso odontológico no Brasil nas concentrações de 2% e 3% associada à norepinefrina 1:50.000 e na concentração de 2% associada à epinefrina 1:100.000 e fenilefrina 1:2.500. Existe, ainda, sob a forma de pomadas para aplicação tópica sobre a mucosa (PAVAN; VICTORINO, 2007).

A formulação mais utilizada de lidocaína é a de 2% associada à adrenalina 1:100.000, o que promove satisfatória anestesia local, com baixa toxicidade sistêmica e mínimo potencial alergênico. A anestesia pulpar ocorre rapidamente e

permanece por tempo suficiente para que seja realizada a maioria dos procedimentos odontológicos, sem necessidade de uma nova injeção (JASTAK; YAGIELA; DONALDSON, 1995). Sua duração de ação é de aproximadamente 60 minutos para a polpa dentária e de 3 a 5 horas nos tecidos moles (MALAMED, 2013).

Após serem absorvidos pela corrente sanguínea, os anestésicos locais são distribuídos para todos os tecidos do corpo. A concentração plasmática de um anestésico local em certos órgãos-alvo tem um impacto significativo sobre a toxicidade potencial da substância, tornando a velocidade em que o anestésico é removido do sangue (meia-vida de eliminação) uma medida importante. O cloridrato de lidocaína apresenta meia-vida de eliminação de 1,6 horas (MALAMED, 2013). Praticamente todo o seu processo metabólico ocorre no fígado e seus metabólitos são excretados principalmente pela urina (JASTAK; YAGIELA; DONALDSON, 1995; BECKER; REED, 2012).

A dose máxima de lidocaína associada ou não à adrenalina recomendada pela *Food and Drug Administration* (FDA) é de 7,0 mg/Kg em pacientes adultos e pediátricos, sem exceder a dose máxima absoluta de 500 mg (MALAMED, 2013).

Além de apresentar excelente eficácia anestésica, a lidocaína tem provado ser um agente anestésico extremamente seguro, com menos de vinte relatos de reações de hipersensibilidade na literatura nos últimos cinquenta anos (HAWKINS; MOORE, 2002).

A escolha de um anestésico local para uso odontológico deve levar em consideração sua eficácia, segurança e necessidades particulares do paciente e do procedimento em questão. Atendendo aos apelos comerciais e considerações médico-legais, os fabricantes têm substituído produtos inferiores por outros que realmente promovam anestesia efetiva e baixa toxicidade quando utilizados dentro das doses recomendadas. A disponibilidade contínua de múltiplas formulações de anestésicos é evidência de que nenhum produto sozinho é o anestésico local de escolha para todas as situações clínicas (HAWKINS; MOORE, 2002).

Assim, novos agentes anestésicos têm sido desenvolvidos. Dentre eles, o cloridrato de articaína, descoberto em 1969, merece especial atenção. Originalmente

conhecido como articaína, está disponível na Europa desde 1976 e no Canadá desde 1982. Em 2000, a FDA aprovou a sua comercialização nos Estados Unidos (HAWKINS; MOORE, 2002). Semelhante à maioria dos anestésicos locais disponíveis para a prática odontológica, a articaína é classificada como um anestésico do tipo amida. Entretanto, sua estrutura molecular é única, contendo um anel tiofeno e uma cadeia radical éster (BECKER; REED, 2012). A presença do anel tiofeno aumenta a solubilidade lipídica do anestésico, proporcionando um início de ação mais rápido (ADEWUMI; GUELMANN, 2008).

O metabolismo inicial e principal do cloridrato de articaína ocorre através da hidrólise por esterases não-específicas nos tecidos e no plasma, resultando em um metabólito quimicamente inativo, o ácido articaínico. Outra via metabólica menos importante ocorre no fígado (DAÜBLANDER, 2011; BECKER; REED, 2012). O metabolismo local resulta em uma meia vida plasmática curta de 20 a 30 minutos. Consequentemente, uma vantagem clínica da articaína inclui seus baixos níveis plasmáticos, especialmente quando existe a necessidade de re-injeção ou injeção fracionada quando se está diante do tratamento de diferentes regiões (DAUBLANDER, 2011). Sua excreção se dá por via renal, aproximadamente 2 a 5% da dose administrada é excretada inalterada, 40 a 70% é excretada sob a forma de ácido articaínico e o restante por outros metabólitos (VAN OSS et al., 1989).

Formulações contendo o cloridrato de articaína 4% associado à epinefrina 1:100.000 e cloridrato de articaína 4% associado à epinefrina 1:200.000 estão disponíveis em tubetes para uso odontológico. A primeira proporciona cerca de 60-75 minutos de anestesia pulpar e a segunda, cerca de 45-60 minutos (MALAMED, 2013).

Alguns estudos compararam a articaína nas concentrações de 1, 2, 3 e 4% (WINTHER; PATIRUPANUSARA, 1974; COWAN, 1977). Nenhuma das concentrações menores foi superior à articaína 4% quanto à velocidade de início de ação, duração e efetividade da anestesia. As soluções de articaína sem vasoconstritor demonstraram resultados insatisfatórios, que a excluem de uma performance clínica adequada. No entanto, quando a epinefrina foi adicionada, mesmo que em pequenas concentrações, os resultados eram claramente melhores.

A articaína pura, sem epinefrina, é inadequada para produzir analgesia esperada (COWAN, 1977; SIMARD-SAVOIE; PERRAULT; PERRON, 1990). Isto se deve ao fato da articaína ser um potente vasodilatador e, portanto deve ser utilizada associada a um vasoconstritor para anestesia intraoral (JASTAK; YAGIELA; DONALDSON, 1995). Em sua concentração ótima a 4% a articaína é duas vezes mais vasodilatadora do que a lidocaína, sendo assim inadequada para utilização na ausência de um vasoconstritor (SACK; KLEEMANN, 1992).

A dose máxima recomendada pela FDA é de 7,0 mg/kg de peso corporal para pacientes adultos. A utilização em crianças com idade inferior a 4 anos não é recomendada pelo fabricante. A quantidade a ser injetada deve ser determinada em função da idade e peso da criança, além da dimensão da cirurgia (ARTICAINE 100, 2013).

A articaína apresenta alta solubilidade lipídica potencializando sua penetração nos tecidos (OERTEL et al., 1994). Um grande número de estudos clínicos têm demonstrado a superioridade da articaína para anestesia infiltrativa particularmente na mandíbula (KAANA et al., 2006; ROBERTSON et al., 2007). O bloqueio do nervo alveolar inferior para o tratamento de pré-molares e primeiros molares pode ser eliminado, especialmente em crianças, em virtude da profundidade anestésica obtida após anestesia infiltrativa na mandíbula (DAUBLANDER, 2011).

Os vasoconstritores são fármacos que contraem os vasos sanguíneos, controlando a perfusão tecidual. Eles são adicionados às soluções anestésicas locais para equilibrar as ações vasodilatadoras intrínsecas dos anestésicos locais. A epinefrina é o vasoconstritor mais potente e mais amplamente utilizado na odontologia (MALAMED, 2013). As concentrações de epinefrina mais comumente utilizadas em associação com os anestésicos locais são de 1:100.000 e 1:200.000, capazes de aumentar a duração de ação do anestésico local geralmente de 50% a 100% (MACKENZIE; YOUNG, 1993).

A probabilidade de efeitos adversos aumenta proporcionalmente à dose de epinefrina utilizada (DAUBLANDER; MULLER; LIPP, 1997). Os aspectos positivos quando utiliza-se a epinefrina como um vasoconstritor são revertidos quando a substância alcança a circulação sistêmica diante do aumento da absorção através

de injeção intravascular em altas concentrações. Então, a epinefrina induz a complicações específicas como hipertensão, taquicardia e sudorese, resultando no aumento da toxicidade cerebral do anestésico local (YAGIELA, 1985).

O desenvolvimento da segurança e eficácia dos anestésicos locais foi possivelmente o mais importante avanço na ciência odontológica ocorrido no século passado. Atualmente os agentes anestésicos locais disponíveis apresentam a maioria das características de um anestésico local ideal, podendo ser administrados com o mínimo de irritação tecidual e com uma pequena probabilidade de indução de reações alérgicas. Os anestésicos locais induzem um estado transitório e totalmente reversível de anestesia, e a toxicidade sistêmica raramente é relatada (HAWKINS; MOORE, 2002; MOORE; HERSH, 2010). Apesar da segurança demonstrada por estes fármacos, reações adversas podem estar associadas com a anestesia local.

Reações adversas são amplamente definidas como qualquer reação indesejada que ocorra com a utilização de medicamentos. A Organização Mundial da Saúde (OMS) define reação adversa como sendo qualquer resposta prejudicial ou indesejável, não intencional, a um medicamento, a qual se manifesta após a administração de doses profiláticas, diagnósticas ou terapêuticas. A segunda definição exclui efeitos indesejáveis determinados por excessivas quantidades de fármacos (World Health Organization, 2002).

Em um estudo realizado por Daüblender, Müller e Lipp (1997), a incidência geral de reações adversas associada à anestesia local em odontologia foi de 4,5%, incluindo tontura, taquicardia, agitação, náusea e tremor. Em pacientes com fatores de risco em sua história médica, a incidência de efeitos adversos aumentava para 5,7%. Em contraste, apenas 3,5% dos pacientes sem fatores de risco desenvolveram reações adversas. Edema facial, dor de cabeça, infecção, dor, hipoestesia e parestesia foram os efeitos adversos encontrados por Malamed, Gagnon e Leblanc (2000) quando compararam a segurança dos anestésicos locais articaína 4% associada à adrenalina 1:100.000 e lidocaína 2% associada à adrenalina 1:100.000.

Haas e Lennon (1995) relataram um aumento na incidência de parestesia através de um estudo retrospectivo de 21 anos, desde a introdução da articaína em meados dos anos 80. Através de um Programa de Responsabilidade Profissional de Ontario,

iniciado em 1973, 143 casos de parestesia foram notificados. Em 1993, 14 casos de parestesia foram relatados, e todos foram atribuídos à articaína ou à prilocaína. Quando o cloridrato de articaína foi aprovado pela FDA nos Estados Unidos, foi identificado como sendo de alto risco para o desenvolvimento de parestesia quando comparado à lidocaína.

Mais recentemente, Garisto et al. (2010) revisaram queixas de parestesia durante o período de Novembro de 1997 a Agosto de 2008 através do sistema de notificação de reações adversas da FDA nos Estados Unidos. Durante o período do estudo, foram encontrados 248 casos de parestesia envolvendo procedimentos odontológicos. A maioria dos casos (aproximadamente 95%) envolveu o bloqueio do nervo mandibular, e em 89% destes casos o nervo lingual foi afetado. Em comparação com outros anestésicos locais, a parestesia mostrou-se 7,3 vezes mais provável com o uso da articaína 4% e 3,6 vezes mais provável com o uso da prilocaína 4%. Achados semelhantes de relatos de parestesia foram publicados por Hillerup, Jensen e Ersboll (2011). Estes dados podem ser ainda mais significativos quando se considera o número de casos que não são notificados.

Casos de reações alérgicas envolvendo anestésicos locais têm sido relatados na literatura científica com alguma frequência (GALL; KAUFMANN; KALVERAM, 1996; BERKUN et al., 2003; SPECA; BOYNES; CUDDY, 2010). Reações alérgicas decorrentes do uso de anestésicos locais provavelmente são atribuídas aos conservantes (metilparabeno) ou antioxidantes (sulfitos) contidos nas soluções (SCHATZ, 1992). O metilparabeno está presente em frascos multidose para evitar o crescimento microbiano. Não é encontrado em frascos de dose única ou cartuchos odontológicos. Os sulfitos previnem a oxidação dos vasoconstritores e estão presentes somente nos cartuchos odontológicos contendo epinefrina ou levonordefrina (BECKER; REED, 2012). Ainda, em pacientes com alergia comprovada a medicamentos que contenham enxofre, como por exemplo as sulfas, é contra-indicada a administração do cloridrato de articaína, devido ao anel tiofeno presente na estrutura química deste anestésico (MALAMED, 2013).

O objetivo deste trabalho foi determinar a frequência de reações adversas decorrentes da administração de anestesia local odontológica com articaína 4% associada à epinefrina 1:100.000 e compará-la àquela representada pelo anestésico

padrão – lidocaína 2% associada à epinefrina 1:100.000, além de correlacionar as reações adversas a fatores inerentes ao paciente e ao tratamento instituído.

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) envolvendo seres humanos, segundo parecer FR329401 e protocolo número 32/10 (ANEXO A). Todos os pacientes envolvidos receberam o termo de consentimento livre e esclarecido. Foram utilizados dados obtidos a partir de avaliações de pacientes atendidos sob anestesia local no Setor de Urgência da FOUSP no período de junho de 2010 a junho de 2011. Para a coleta dos dados utilizou-se um formulário de avaliação (APÊNDICE A).

Esta dissertação de mestrado foi escrita no formato de artigo científico seguindo as normas da revista *Anesthesia Progress* (ANEXO B).

2 ARTIGO (VERSÃO EM PORTUGUÊS)^Δ

Frequência de reações adversas relacionadas ao uso dos anestésicos locais articaína e lidocaína em odontologia

Isabela Chiguti Yamashita Bastos

Mestranda em Clínica Odontológica do Programa de Pós-graduação da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES).

Jackeline Coutinho Guimarães

Professora Doutora em Odontologia pela Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), docente adjunto do Departamento de Odontologia da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES).

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA: Isabela Chiguti Yamashita Bastos

Endereço: Universidade Federal do Espírito Santo – UFES - Avenida Marechal Campos nº 1468 - Maruípe. Telefone: (27) 3335-7244, (44) 9177-4121. CEP: 29043-900 - Vitória - Espírito Santo - Brasil. E-mail: isayamashita@gmail.com

^Δ Artigo escrito nas normas da Revista Anesthesia Progress

RESUMO

Este estudo determinou a frequência de reações adversas relacionadas à administração de anestesia local odontológica com articaína 4% comparada a lidocaína 2%, ambas associadas à epinefrina 1:100.000. Em um total de 727 pacientes atendidos no Setor de Urgência da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, 338 pacientes foram submetidos à anestesia local com lidocaína e 389 pacientes com articaína. Para cada procedimento foi preenchido um formulário contendo dados do paciente, da anestesia local aplicada e das possíveis reações. A frequência geral de reações adversas foi de 3,71%, sendo a sudorese e a palidez as mais observadas. Houve associação entre reação adversa e utilização de medicação diária nos pacientes anestesiados com articaína. Não foi observada associação entre duração e tipo do procedimento com a ocorrência de reações adversas nos pacientes anestesiados com articaína, sendo que esta associação pôde ser observada naqueles que foram anestesiados com lidocaína. A baixa frequência de reações adversas relacionadas à utilização de articaína e lidocaína leva a concluir que ambas as soluções são seguras para uso em odontologia. A articaína demonstrou superioridade em relação a menor frequência de reações adversas em procedimentos mais longos e/ou cirúrgicos quando comparada a lidocaína.

Palavras-chave: anestésicos locais; reação adversa; articaína.

INTRODUÇÃO

Desde sua introdução no final da década de 40, a lidocaína tornou-se o anestésico mais amplamente utilizado na medicina e na odontologia, devido à sua eficácia e segurança clínica.¹⁻³ O cloridrato de articaína, anestésico local do tipo amida mais recentemente introduzido na prática odontológica, tem sido comparado a este anestésico padrão,⁴⁻⁶ com a finalidade de garantir confiabilidade para o seu uso.

Apesar da segurança demonstrada por estes fármacos, reações adversas podem estar associadas com a anestesia local. A Organização Mundial da Saúde (OMS) define reação adversa como sendo qualquer resposta prejudicial ou indesejável, não intencional, a um medicamento, a qual se manifesta após a administração de doses profiláticas, diagnósticas ou terapêuticas.⁷

Em um estudo realizado por Daüblander, Müller e Lipp,⁸ a incidência geral de reações adversas associadas à anestesia local em odontologia foi de 4,5%, incluindo tontura, taquicardia, agitação, náusea e tremor. Quando se comparou a segurança dos anestésicos locais articaína 4% associada à adrenalina 1:100.000 e lidocaína 2% associada à adrenalina 1:100.000 os efeitos adversos encontrados foram edema facial, dor de cabeça, infecção, dor, hipoestesia e parestesia.⁹ A articaína tem sido associada ao aumento da incidência de parestesia envolvendo o bloqueio do nervo alveolar inferior,¹⁰⁻¹² além de reações oftalmológicas como a diplopia.¹³⁻¹⁴ Casos de reações alérgicas envolvendo anestésicos locais têm sido relatados na literatura científica com alguma frequência,¹⁵⁻¹⁷ entretanto, é difícil determinar a acurácia e a real frequência devido à inconsistência nos métodos de confirmação.

Dessa forma, considerando que a frequência de reações adversas relacionadas ao uso de anestésicos locais em Odontologia constitui um tema de interesse clínico, especialmente no que se refere à segurança e confiabilidade de anestésicos recentemente introduzidos no mercado, como o cloridrato de articaína, o objetivo deste estudo foi determinar a frequência de reações adversas relacionadas à administração de anestesia local odontológica com articaína 4% associada à epinefrina 1:100.000, e compará-la àquela representada pelo anestésico padrão – lidocaína 2% associada à epinefrina 1:100.000, além de correlacionar as reações adversas a fatores inerentes ao paciente e ao tratamento instituído.

METODOLOGIA

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) envolvendo seres humanos da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo (FOUSP).

Os dados obtidos a partir de 727 avaliações de pacientes atendidos no setor de urgência da FOUSP foram tabulados e avaliados com auxílio do programa Microsoft Excel® 2010. A coleta de dados ocorreu no período de junho de 2010 a junho de 2011.

Foram incluídos nesta pesquisa, pacientes de ambos os sexos, que necessitavam de intervenção odontológica sob anestesia local. Não foram integrados ao estudo, pacientes submetidos à intervenção odontológica sem anestesia local, pacientes nos quais as soluções anestésicas estivessem contra-indicadas e pacientes com história de sensibilidade a anestésicos locais do tipo amida.

As contra-indicações envolveram os pacientes asmáticos com asma induzida por sulfitos, pois as formulações de anestésicos locais contendo adrenalina apresentam o antioxidante metabissulfito de sódio; pacientes com alergia comprovada a medicamentos que contenham enxofre, como por exemplo as sulfas, devido ao anel tiofeno presente na estrutura química do cloridrato de articaína; pacientes com comprometimento neurológico que impedisse o correto preenchimento do formulário de avaliação; pacientes que estavam fazendo uso de medicamentos que sabidamente provocam alterações na pressão sanguínea, como inibidores da monoaminoxidase, antidepressivos tricíclicos e fenotiazinas. Ainda, pacientes durante ou após administração de halotano, tricloroetileno, ciclopropano ou

clorofórmio e aqueles que estavam fazendo uso de drogas vasopressoras e oxitócicas do tipo ergot.¹⁸

Cada paciente voluntário foi submetido à anamnese durante a triagem, a qual foi realizada por um único pesquisador, responsável em avaliar se as condições sistêmicas do paciente permitiam a sua inclusão na pesquisa. Após esta etapa os participantes foram conduzidos ao atendimento de urgência executado por alunos da graduação devidamente instruídos para o correto preenchimento do formulário de avaliação após o atendimento, o qual continha as seguintes informações:

- Dados pessoais (idade, sexo)
- Histórico de experiências anteriores com anestésicos locais
- História médica (comprometimentos sistêmicos)
- Medicação utilizada diariamente ou antes do tratamento odontológico (prescrição ou auto medicação)
- Anestésico, técnica anestésica e número de tubetes utilizados
- Duração e tipo do procedimento odontológico realizado (cirurgia bucal, dentística, periodontia ou endodontia)
- Quantificação do medo em relação ao tratamento odontológico através da aplicação da Escala de Medo de Gatchel¹⁹
- Ocorrência de alguma reação adversa

Os anestésicos locais utilizados foram: articaína 4% associada à epinefrina 1:100.000 (Articaine 100® da DFL) e lidocaína 2% associada à epinefrina 1:100.000

(Alphacaine 100® da DFL). As soluções foram administradas isoladamente, não havendo associação das mesmas.

Os tubetes destinados ao estudo foram identificados através de códigos que não eram de conhecimento do operador e do paciente a fim de caracterizar o estudo duplo-cego. A ordem de administração foi aleatória.

Foram utilizadas agulhas Terumo® curtas com 21mm de comprimento e calibre 30 e longas com 35mm de comprimento e calibre 27. A escolha da agulha dependeu do tipo de técnica anestésica empregada, segundo as técnicas anestésicas preconizadas por Malamed.³

Seringa carpule com dispositivo para aspiração (PRUDENT®, Argentina) foi utilizada para administração dos anestésicos locais. A velocidade de injeção foi de aproximadamente 1mL por minuto, portanto, o tubete foi injetado em um intervalo de 2 minutos. Foram realizados testes de aspiração sanguínea no início da aplicação dos anestésicos locais a fim de evitar injeção intravascular accidental. A quantidade de tubetes anestésicos foi dependente da eficácia anestésica para alívio da dor durante a execução do procedimento.

Para o registro das reações adversas tardias, foi realizado o contato por telefone com os pacientes após um período de 24 horas. Os participantes desta pesquisa foram instruídos a retornar ou ligar no serviço de urgência caso ocorresse alguma reação adversa após este período, especialmente em caso de parestesia.

Para que os resultados obtidos pudessem ser submetidos à análise estatística foi utilizado o *software* SAS versão 9.3 e os testes estatísticos aplicados foram Teste Exato de Fisher e Teste Qui-Quadrado de Pearson, ao nível de 5% de significância.

RESULTADOS

Em um total de 727 pacientes atendidos no setor de urgência da FOUSP, 338 foram submetidos a anestesia local com lidocaína 2% e 389 foram submetidos a anestesia local com articaína 4%, ambas as soluções associadas à epinefrina 1:100.000. 51,58% dos pacientes eram do sexo masculino e 48,42% eram do sexo feminino. A faixa etária dos participantes variou de 4 a 90 anos de idade, com média de $40,73 \pm 16,22$ anos.

A frequência absoluta das variáveis portador de fatores de risco, utilização de medicação contínua, utilização de medicação antes da consulta, reação adversa anterior e primeira anestesia para ambas as soluções anestésicas estão representadas na Tabela 1.

Considerando a totalidade dos pacientes ($n=727$), 26,55% apresentaram um (91,19%) ou mais (8,81%) fatores de risco em sua história médica. As doenças metabólicas (46,98%) foram encontradas com mais frequência, seguidas das alergias (16,74%), doenças do sistema nervoso central (8,37%) e doenças cardiovasculares (7,91%). Ainda, 17,6% dos pacientes faziam uso de medicação contínua, onde 4,84% utilizavam dois ou mais medicamentos. Os fármacos mais utilizados foram os anti-hipertensivos (41,98%), os antidiabéticos (7,63%) e os anticoncepcionais (6,87%).

A idade dos pacientes foi subdividida nas seguintes categorias: 4 a 11 anos (crianças), 12 a 18 anos (adolescentes), 19 a 59 anos (adultos) e maior ou igual a 60 anos (idosos). Dentre os 727 pacientes, 8 eram crianças, 46 adolescentes, 571 adultos e 102 idosos. O Teste Qui-quadrado de Pearson não mostrou associação

entre idade e reação adversa tanto para a articaína (valor $p=0,1447$) como para a lidocaína (valor $p=0,6126$) (Tabela 2).

O teste exato de Fisher mostrou associação (valor $p=0,0266$) entre reação adversa e utilização de medicação diária nos pacientes anestesiados com articaína. Já para os pacientes anestesiados com lidocaína houve associação (valor $p= 0,0448$) entre reação adversa e primeira anestesia (Tabela 3). A tabela 4 apresenta a distribuição dos pacientes de acordo com as variáveis utilização de medicação diária e primeira anestesia relacionando-as com a ocorrência de reações adversas para as soluções anestésicas de lidocaína e articaína.

A duração dos procedimentos foi classificada em menor que 20 minutos, de 20 a 60 minutos, de 60 a 90 minutos e maior que 90 minutos. Pelo Teste Qui-quadrado de Pearson não houve associação entre reação adversa e duração do procedimento para a articaína, no entanto, para a lidocaína pode-se afirmar que existe associação a 5% de significância, mostrando que as reações adversas foram mais frequentes nos procedimentos mais longos (Tabela 2).

Os procedimentos executados nos pacientes da amostra foram agrupados em quatro especialidades: cirurgia bucal (35,08%), dentística (32,60%), endodontia (24,62%) e periodontia (7,70%) (Tabela 5). O teste estatístico mostrou que existe associação (valor $p=0,0146$) entre reação adversa e tipo de procedimento para a lidocaína (Tabela 2), onde as reações adversas foram mais frequentes nos procedimentos cirúrgicos.

Para a quantificação do medo em relação ao tratamento odontológico foi utilizada a Escala de Medo de Gatchel,¹⁹ em que 1 a 4 representa pouco medo (54,05%), 5 a 7 medo moderado (29,99%) e 8 a 10 medo severo (15,27%). Cinco participantes

(0,69%) não souberam responder. Pode-se afirmar pelo Teste Qui-quadrado de Pearson, que não houve associação entre reação adversa e medo para ambas as soluções anestésicas (Tabela 2).

Quando associou-se as variáveis tipo de procedimento e medo ao procedimento odontológico, o Teste Qui-Quadrado de Pearson revelou que o medo severo foi mais frequente nos procedimentos cirúrgicos, tanto para a articaína (51,52%) como para a lidocaína (60%), quando comparado com as outras especialidades (endodontia, periodontia e dentística).

A frequência geral de efeitos adversos associados à anestesia local foi de 3,71% (n=27), ocorrendo em 3,85% (n=13) dos pacientes anestesiados com lidocaína e em 3,60% (n=14) dos anestesiados com articaína. Dos 727 pacientes avaliados, 19 pacientes (2,61%) apresentaram apenas uma reação adversa e 8 pacientes (1,1%) apresentaram duas ou mais. As reações adversas mais observadas foram sudorese e palidez, cada uma com 5 registros e todas de caráter transitório, seguidas de tontura, palpitação, tremor e hipotensão, cada uma com 4 registros e também de caráter transitório (Quadro 1). Reações adversas severas ou tardias como choque anafilático, asma, broncoespasmo, convulsão, ataque cardíaco ou parestesia não foram observados.

Tabela 1. Distribuição dos pacientes de acordo com as variáveis abaixo relacionadas para as soluções anestésicas de lidocaína e articaína.

Variáveis	Lidocaína 2% + epinefrina 1:100.000		Articaína 4% + epinefrina 1:100.000	
	Sim	Não	Sim	Não
Fatores de risco	73	265	120	269
Uso de medicação contínua	53	285	71	318
Uso de medicação antes da consulta	28	310	23	366
Reação adversa anterior	5	333	3	386
Primeira anestesia	22	316	20	369

Tabela 2. Associação entre reação adversa e variáveis abaixo relacionadas nos pacientes anestesiados com lidocaína e articaína.

Variável	Lidocaína 2% + epinefrina 1:100.000		Articaína 4% + epinefrina 1:100.000	
	Valor p			
Idade	0,6126		0,1447	
Medo ao atendimento odontológico	0,1102		0,8152	
Tipo de procedimento	0,0146*		0,8174	
Duração do procedimento	0,0423*		0,7209	

* Teste Qui-quadrado de Pearson estatisticamente significante a 5%

Tabela 3. Associação entre reação adversa e variáveis abaixo relacionadas nos pacientes anestesiados com lidocaína e articaína.

Variável	Lidocaína 2% + epinefrina 1:100.000	Articaína 4% + epinefrina 1:100.000
	Valor p	
Gênero	0,0922	0,5934
Fatores de risco	0,1643	0,3782
Primeira anestesia	0,0448*	1
Reação adversa anterior	1	0,1044
Medicação diária	1	0,0266**
Medicação antes da consulta	0,2935	0,5803

* Teste Exato de Fisher estatisticamente significante a 5%

Tabela 4. Distribuição dos pacientes de acordo com as variáveis abaixo relacionadas e a ocorrência de reações adversas para as soluções de lidocaína e articaína.

Variável	Lidocaína 2% + epinefrina 1:100.000		Articaína 4% + epinefrina 1:100.000	
	Reação Adversa			
	Sim	Não	Sim	Não
Fatores de risco	5	68	6	114
Primeira anestesia	3	19	0	20
Reação adversa anterior	0	5	1	2
Medicação diária	2	51	6	65
Medicação antes da consulta	2	26	1	22

Tabela 5. Distribuição dos pacientes de acordo com o tipo de procedimento odontológico realizado e solução anestésica utilizada.

Tipo de Procedimento	Lidocaína 2% + epinefrina 1:100.000	Articaína 4% + epinefrina 1:100.000	Total	
			N	%
Cirurgia	117	138	255	35,08%
Dentística	119	118	237	32,60%
Endodontia	77	102	179	24,62%
Periodontia	25	31	56	7,70%

Quadro 1. Ocorrência de reações adversas por paciente de acordo com a solução anestésica utilizada.

Lidocaína		Articaína	
L01	Taquicardia	A01'	Palpitação, tremor, agitação e sudorese
L02	Paralisia sensorial pós-operatória e trismo pós-operatório	A02'	Tontura
L03	Tontura	A03'	Dor pós-operatória e trismo pós-operatório
L04	Palpitação, tremor, agitação, sudorese, tontura, hipotensão e palidez	A04'	Hipotensão
L05	Sudorese, hipotensão e palidez	A05'	Agitação
L06	Hipertensão, taquicardia e paralisia motora	A06'	Palidez
L07	Tremor	A07'	Taquicardia
L08	Tremor	A08'	Palidez
L09	Palidez	A09'	Edema de mucosa
L10	Lipotímia	A10'	Palpitação e sudorese
L11	Sudorese e tontura	A11'	Dor pós-operatória
L12	Hipotensão	A12'	Palpitação
L13	Dor pós-operatória	A13'	Lipotímia
		A14'	Alucinação

L01 – paciente anestesiado com lidocaína

A01' – paciente anestesiado com articaína

DISCUSSÃO

A administração dos anestésicos locais é um procedimento bastante comum na prática odontológica, onde as complicações severas são raras quando estes fármacos são utilizados de maneira cautelosa, respeitando-se a dose limite recomendada. Quando as reações adversas ocorrem, geralmente são de natureza reversível e transitória, embora o potencial para ocorrência de sérias complicações exista.³

No presente estudo, a frequência de reações adversas com a utilização do anestésico local articaína 4% associada à epinefrina 1:100.000 foi de 3,60% (n=14), comparada a 3,85% (n=13) quando se empregou a lidocaína 2% associada à epinefrina 1:100.000. Considerando-se a totalidade dos pacientes (n=727) a frequência geral de complicações foi de 3,71% (n=27), corroborando com os achados de Daüblander et al,⁸ que reportaram uma frequência de reações adversas de 4,50%. Boynes et al²⁰ e Kaufman et al²¹ relataram, respectivamente, frequências de reações adversas de 23,8% e 26,2%, no entanto, o primeiro estudo foi realizado em pacientes especiais, enquanto o segundo considerou reações adversas menores, o que possivelmente justifica as frequências notavelmente superiores às aqui relatadas. Ainda, cabe ressaltar que a alta incidência de reações adversas apontadas por Kaufman et al²¹ pode ser atribuída ao fato de que esse trabalho se baseou nos relatos do paciente, enquanto no presente estudo, bem como no estudo de Daüblander et al⁸, os resultados dependeram da observação do operador.

As reações adversas mais observadas (palpitação, sudorese, palidez, tontura, tremor e hipotensão) foram similares às encontradas por Daüblander et al⁸ (tontura,

taquicardia, agitação, náusea e tremor) e Kaufman et al²¹ (palidez, palpitação, sudorese e tontura). Todas foram de natureza reversível e transitória não requerendo qualquer tipo de intervenção para sua resolução. Complicações severas como choque anafilático, asma, broncoespasmo, convulsão ou ataque cardíaco não foram observadas. No entanto, no estudo de Daublander⁸, considerando uma amostra de 2731 pacientes, foi encontrada uma frequência de 0,07% de reações severas, representadas por um caso de convulsão e um caso de broncoespasmo.

Kaufman et al²¹ sugeriram que complicações severas possivelmente ocorram em amostras com maior número de portadores de fatores de risco, como na amostra utilizada por Daublander⁸, onde 45,9% dos participantes apresentavam um ou mais fatores de risco em sua história médica. No entanto, na presente pesquisa não foi encontrada associação entre essas duas variáveis tanto para lidocaína ($p=0,1643$) como para articaína ($p=0,3782$), mesmo levando em consideração que 30,85% (120 pacientes) da amostra de articaína apresentavam ao menos um fator de risco sistêmico. Ainda, se faz necessário enfatizar que todos esses estudos abordados utilizaram amostras numerosas, o que contribui para se confirmar a segurança e confiabilidade dos anestésicos locais utilizados, mesmo em pacientes de risco.

Segundo a análise estatística realizada pode-se afirmar que as reações adversas foram mais frequentes nos pacientes que faziam uso de medicação diária no grupo da articaína, o que demonstra consistência com a observação de Wallis²², que afirmou que o maior fator de risco individual para reações adversas a fármacos é o número de medicações que a pessoa utiliza. Assim, pode-se presumir que o fator medicação supera o próprio fator de risco sistêmico em si.

Assim como em outros estudos^{8,9,21} não houve associação entre idade e reação adversa tanto para a articaína (valor $p=0,1447$) como para a lidocaína (valor $p=0,6126$), mostrando que estas soluções anestésicas podem ser utilizadas com segurança em qualquer faixa etária, desde que respeitadas as orientações para o seu uso.

Para o grupo da lidocaína as complicações foram mais frequentes nos pacientes que estavam sendo anestesiados pela primeira vez. Isto pode ser interpretado como indício de que a ansiedade provocada pela antecipação à dor, possivelmente seja a principal causa para o desenvolvimento de complicações, como afirmado por Bispo et al⁴ e Kaufman et al²¹. Os primeiros avaliaram as respostas cardiovasculares durante os diferentes estágios do tratamento odontológico e observaram que a frequência cardíaca, a pressão arterial média, e as pressões sistólica e diastólica foram superiores no momento anterior à anestesia quando comparado ao momento da aplicação da solução anestésica.

A articaína tem sido associada ao aumento da incidência de parestesia envolvendo o bloqueio do nervo alveolar inferior,¹⁰⁻¹² além de complicações oftalmológicas como a diplopia relacionada a um possível aumento da difusão através dos tecidos moles e osso.¹³⁻¹⁴ No entanto, no presente estudo estas complicações não foram observadas, tanto durante o procedimento como tardiamente, pois os pacientes foram orientados a retornar ou ligar no serviço de urgência em caso de ocorrência de reações adversas pós-operatórias. O exato mecanismo que justifica a maior ocorrência de parestesia em pacientes anestesiados com articaína ainda permanece desconhecido.^{10,23} Alguns autores afirmaram que a maior concentração do anestésico, como no caso da articaína, comercializada na concentração de 4%,

proporciona maior neurotoxicidade ao anestésico local sugerindo uma maior ocorrência de parestesia.^{10-12,24}

Relatos de reações alérgicas a anestésicos locais têm aparecido na literatura científica com alguma frequência.¹⁵⁻¹⁶ No presente estudo, estas complicações não foram observadas, demonstrando a segurança dos anestésicos locais avaliados. Entretanto, é difícil determinar a acurácia e a real frequência devido à inconsistência nos métodos de confirmação que incluem teste de puntura ou *prick test*, teste intradérmico e teste de provocação. Além disso, poucos casos têm confirmado a presença de IgE para o fármaco ofensivo,¹⁷ confirmando que reações alérgicas verdadeiras são extremamente raras.^{16,25}

A quantificação do medo em relação ao tratamento odontológico não foi associada a uma maior ocorrência de reações adversas para os dois grupos. Possivelmente, o preenchimento do formulário de avaliação após o atendimento odontológico tenha acarretado em uma subavaliação do medo pelos participantes, uma vez que o procedimento já havia sido executado e o quadro doloroso aliviado. Optou-se neste estudo por esta metodologia para que qualquer informação negativa durante o preenchimento desta ficha não interferisse na observação das reações adversas pelo operador.

A seleção da solução anestésica ideal deve levar em consideração um rápido início de ação e duração compatível com o procedimento a ser executado, evitando que, em procedimentos complexos e de longa duração, o paciente experimente quadro doloroso decorrente do término da anestesia.³ Os valores médios para o início de ação e duração pulpar das soluções anestésicas lidocaína 2% associada à epinefrina 1:100.000 e articaína 4% associada à epinefrina 1:100.000 foram

avaliados por Costa et al⁵ e Tortamano et al²⁶ em infiltrações maxilares e bloqueios do nervo alveolar inferior, respectivamente. Nos dois estudos a articaína 4% exibiu início de ação mais rápido e também obteve mais longa duração da anestesia pulpar quando comparada à lidocaína. Ainda, a potência do cloridrato de articaína é de 1,5 vez a do cloridrato de lidocaína.³ No presente estudo observou-se que o grupo lidocaína apresentou correlação significativa entre maior número de reações adversas em procedimentos de maior duração e quando o procedimento envolvia ato cirúrgico. Esses achados, em consenso com a literatura consultada^{3,5,26} levam a presumir que exista uma superioridade da articaína em relação à lidocaína para procedimentos de maior duração e/ou cirúrgicos, no que diz respeito à menor ocorrência de reações adversas.

CONCLUSÕES

- Nos pacientes anestesiados com articaína as reações adversas foram significativamente mais frequentes nos que faziam uso de medicação diária, demonstrando que a articaína deve ser utilizada com cautela nestes pacientes, quando comparados àqueles em que se administrou lidocaína.
- A articaína demonstrou superioridade em relação a menor frequência de reações adversas em procedimentos mais longos e/ou cirúrgicos quando comparada a lidocaína.
- Diante da baixa frequência de reações adversas relacionadas à utilização dos anestésicos locais articaína 4% associada à epinefrina 1:100.000 (3,60%) e lidocaína 2% associada à epinefrina 1:100.000 (3,85%) ambas as soluções são consideradas seguras para uso em odontologia não havendo diferença entre os grupos.

REFERÊNCIAS

1. Hawkins JM, Moore PA. Local anesthesia: advances in agents and techniques. *Dent Clin North Am.* 2002 Oct; 46(4): 719-32.
2. Mackenzie TA, Young ER. Local anesthetic update. *Anesth Prog.* 1993; 40(2): 29-34.
3. Malamed SF. *Handbook of local anesthesia*, 6th ed. St Louis: Mosby, 2013.
4. Bispo CG, Tortamano IP, Rocha RG, Francischone CE, Borsatti MA, da Silva JC Jr, Medeiros AC. Cardiovascular responses to different stages of restorative dental treatment unaffected by local anaesthetic type. *Aust Dent J.* 2011 Sep; 56(3): 312-6.
5. Costa CG, Tortamano IP, Rocha RG, Francischone CE, Tortamano N. Onset and duration periods of articaine and lidocaine on maxillary infiltration. *Quintessence Int.* 2005 Mar; 36(3): 197-201.
6. Tortamano IP, Siviero MS, Costa CG, Buscariolo IA, Armonia PL. A comparison of the anesthetic efficacy of articaine and lidocaine in patients with irreversible pulpitis. *J Endod.* 2009 Feb; 35(2): 165-8.
7. WORLD HEALTH ORGANIZATION. The importance of pharmacovigilance: safety monitoring of medical products. Geneva: WHO, 2002.
8. Daublander M, Muller R, Lipp MDW. The incidence of complications associated with local anesthesia in dentistry. *Anesth Prog.* 1997; 44(4): 132-41.
9. Malamed SF, Gagnon S, Leblanc D. Articaine hydrochloride: a study of the safety of a new amide local anesthetic. *J Am Dent Assoc.* 2001 Feb; 132(2): 177-185.

10. Garisto GA, Gaffen AS, Lawrence HP, Tenenbaum HC, Haas DA. Occurrence of paresthesia after dental local anesthetic administration in the United States. *J Am Dent Assoc.* 2010 Jul; 141(7): 836-44.
11. Haas DA, Lennon D. A 21 year retrospective study of reports of paresthesia following local anesthetic administration. *J Can Dent Assoc.* 1995 Apr; 61(4): 319-30.
12. Hillerup S, Jensen RH, Ersbøll BK. Trigeminal nerve injury associated with injection of local anesthetics: needle lesion or neurotoxicity? *J Am Dent Assoc.* 2011 May; 142(5): 531-9.
13. Peñarrocha-Diago M, Sanchis-Bielsa JM. Ophthalmologic complications after intraoral local anesthesia with articaine. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2000 Jul; 90(1): 21-4.
14. Steenen SA, Dubois L, Saeed P, Lange J. Ophthalmologic complications after intraoral local anesthesia: case report and review of literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012 Jun; 113(6): e1-5.
15. Berkun Y, Ben-Zvi A, Levy Y, Galili D, Shalit M. Evaluation of adverse reactions to local anesthetics: experience with 236 patients. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003 Oct; 91(4): 342-345.
16. Gall H, Kaufmann R, Kalveram CM. Adverse reactions to local anesthetics: analysis of 197 cases. *J Allergy Clin Immunol.* 1996; 97: 933-937.
17. Speca SJ, Boynes SG, Cuddy MA. Allergic reactions to local anesthetic formulations. *Dent Clin North Am.* 2010; 54: 655-664.

18. Malamed SF, Gagnon, S, Leblanc, D. Efficacy of articaine: a new amide local anesthetic. *J Am Dent Assoc.* 2000; 131(5): 635-642.
19. Kanegane K, Penha SS, Borsatti MA, Rocha RG. Dental anxiety in an emergency dental service. *Rev Saúde Pública.* 2003 Dec; 37(6): 786-792.
20. Boynes SG, Moore PA, Lewis CL, Zovko J, Close JM. Complications associated with anesthesia administration for dental treatment in a special needs clinic. *Spec Care Dentist.* 2010; 30(1): 3-7.
21. Kaufman E, Goharian S, Katz Y. Adverse reactions triggered by dental local anesthetics: a clinical survey. *Anesth Prog.* 2000 Winter; 47(4): 134-8.
22. Wallis KA. No medicine is sometimes the best medicine. *BMJ Case Rep.* 2015 May; 14; 2015.
23. Piccinni C, Gissi DB, Gabusi A, Montebugnoli L, Poluzzi E. Paraesthesia after local anaesthetics: an analysis of reports to the FDA Adverse Event Reporting System. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2015 Jul; 117(1): 52-6.
24. Cornelius CP, Roser M, Wietholter H, Wolburg H. Nerve injection injuries due to local anaesthetics. Experimental work. *J Craniomaxillofac Surg.* 2000; 28(suppl 3): 134-5.
25. Sambrook PJ, Smith W, Elijah J, Goss AN. Severe adverse reactions to dental local anaesthetics: systemic reactions. *Aust Dent J.* 2011 Jun; 56(2): 148-153.
26. Tortamano IP, Siviero M, Lee S, Sampaio RM, Simone JL, Rocha RG. Onset and duration period of pulpal anesthesia of articaine and lidocaine in inferior alveolar nerve block. *Braz Dent J* 2013 July/Aug.; 24(4): 371-74.

3 CONCLUSÕES GERAIS

- Nos pacientes anestesiados com articaína as reações adversas foram significativamente mais frequentes nos que faziam uso de medicação diária, demonstrando que a articaína deve ser utilizada com cautela nestes pacientes, quando comparados àqueles em que se administrou lidocaína.
- A articaína demonstrou superioridade em relação a menor frequência de reações adversas em procedimentos mais longos e/ou cirúrgicos quando comparada a lidocaína.
- Diante da baixa frequência de reações adversas relacionadas à utilização dos anestésicos locais articaína 4% associada à epinefrina 1:100.000 (3,60%) e lidocaína 2% associada à epinefrina 1:100.000 (3,85%) ambas as soluções são consideradas seguras para uso em odontologia não havendo diferença entre os grupos.

4 REFERÊNCIAS GERAIS

ADEWUMI, A. et al. The incidence of adverse reactions following 4% septocaine (articaine) in children. **Pediatric dentistry**, Chicago, v. 30, n. 5, p. 424-428, Sept./Oct. 2008.

ARTICAINE 100: cloridrato de articaína + epinefrina 1:100.000. Responsável técnico: Evaldo Rodrigues de Oliveira. Rio de Janeiro: DFL Indústria e Comércio S.A., 2013. Bula de remédio.

BECKER, D. E.; REED, K. L. Local anesthetics: review of pharmacological considerations. **Anesthesia progress**, Chicago, v. 59, n. 2, p. 90-102, 2012.

BERKUN, Y. et al. Evaluation of adverse reactions to local anesthetics: experience with 236 patients. **Annals of allergy, asthma & immunology**, McLean, v. 9, n. 4, p. 342-345, Oct. 2003.

BISPO, C. G. et al. Cardiovascular responses to different stages of restorative dental treatment unaffected by local anaesthetic type. **Australian dental journal**, v. 56, n. 3, p. 312-316, Sept. 2011.

COSTA, C. G. et al. Onset and duration periods of articaine and lidocaine on maxillary infiltration. **Quintessence international**, Berlin, v. 36, n. 3, p. 197-201, Mar. 2005.

COWAN, A. Clinical assessment of a new local anesthetic agent – carticaine. **Oral surgery, oral medicine, and oral pathology**, St. Louis, v. 43, n. 2, p. 174-180, Feb. 1977.

DAUBLÄNDER M.M. Need for a change? Articaine vs. lidocaine. **Journal of the Irish Dental Association**, Dublin, v. 57, n. 5, p. 265-267, Oct./Nov. 2011.

DAUBLÄNDER, M; MÜLLER, R.; LIPP, M. D. W. The incidence of complications associated with local anesthesia in dentistry. **Anesthesia progress**, Chicago, v. 44, n. 4, p. 132-141, 1997.

GALL, H; KAUFMANN, R.; KALVERAM, C. M. Adverse reactions to local anesthetics: analysis of 197 cases. **The Journal of allergy and clinical immunology**, St Louis, v. 97, n. 4, p. 933-937, Apr. 1996.

GARISTO, G. A. et al. Occurrence of paresthesia after dental local anesthetic administration in the United States. **The Journal of the American Dental Association**, Chicago, v. 141, n. 7, p. 836-844, July 2010.

HAAS, D. A.; LENNON, D. A 21 year retrospective study of reports of paresthesia following local anesthetic administration. **Journal - Canadian Dental Association**, Ottawa, v. 61, n. 4, p. 319-330, Apr. 1995.

HAWKINS, J. M.; MOORE, P. A. Local anesthesia: advances in agents and techniques. **Dental clinics of North America**, Philadelphia, v. 46, n. 4, p. 719-732, Oct. 2002.

HILLERUP, S.; JENSEN, R. H.; ERSBØLL, B. K. Trigeminal nerve injury associated with injection of local anesthetics: needle lesion or neurotoxicity? **The Journal of the American Dental Association**, Chicago, v. 142, n. 5, p. 531-539, May 2011.

JASTAK, J. T.; YAGIELA, J. A.; Donaldson, D. **Local anesthesia for oral cavity**. 2nd ed. Philadelphia: Saunders, 1995. 349p.

KANAA, M. D. et al. Articaine and lidocaine mandibular buccal infiltration anesthesia: a prospective randomized double-blind cross-over study. **Journal of endodontics**, v. 32, n. 4, p. 296-298, Apr. 2006.

MACKENZIE, T. A.; YOUNG, E. R. Local anesthetic update. **Anesthesia progress**, Chicago, v. 40, n. 2, p. 29-34, 1993.

MALAMED, S. F. **Handbook of local anesthesia**. 6th ed. St Louis: Mosby, 2013. 410p.

MALAMED, S. F.; GAGNON, S.; LEBLANC, D. Efficacy of articaine: A new amide local anesthetic. **The Journal of the American Dental Association**, v. 131, n. 5, p. 635-642, May 2000.

MOORE, P. A.; HERSH, E. V. Local anesthetics: pharmacology and toxicity. **Dental clinics of North America**, v. 54, n. 4, p. 587-599, Oct. 2010.

OERTEL, R. The concentration of local anesthetics in the dental alveolus. Comparative studies of lidocaine and articaine in the mandible and maxilla. **Schweizer Monatsschrift für Zahnmedizin**, Bern, v. 104, n. 8, p. 952-955, 1994.

PAVAN, A. J.; VICTORINO, F.R. **Técnicas anestésicas em odontologia**. Maringá: Dental Press, 2007. 104p.

ROBERTSON, D. et al. The anesthetic efficacy of articaine in buccal infiltration of mandibular posterior teeth. **The Journal of the American Dental Association**, Chicago, v. 138, n. 8, p. 1104-1112, Aug. 2007.

SACK, U.; KLEEEMANN, P. P. Intraoral conduction anesthesia with epinephrine-containing local anesthetics and arterial epinephrine plasma concentration. **Anesthesia & pain control in dentistry**, v. 1, n. 2, p. 77-80, 1992.

SCHATZ, M. Adverse reactions to local anesthetics. **Immunology and Allergy Clinics of North America**, v. 12, p. 585-609, 1992.

SIMARD-SAVOIE, S.; PERRAULT, I.; PERRON, M.J. Effects of articaine on intrapulpal, mandibular, and femoral pressures in dogs. **Anesthesia progress**, Chicago, v. 37, n. 1, p. 16-19, Jan./Feb. 1990.

SPECA, S. J.; BOYNES, S. G.; CUDDY, M. A. Allergic reactions to local anesthetic formulations. **Dental clinics of North America**, Philadelphia, v. 54, n. 4, p. 655-664, Oct. 2010.

TORTAMANO, I. P. A comparison of the anesthetic efficacy of articaine and lidocaine in patients with irreversible pulpitis. **Journal of endodontics**, Chicago, v. 35, n. 2, p. 165-168, Feb. 2009.


VAN OSS, G. E. Pharmacokinetics, metabolism and renal excretion of articaine and its metabolite articainic acid in patients after epidural administration. **European journal of anaesthesiology**, Oxford, v. 6, n. 1, p. 49-56, Jan. 1989.

WINTHER, J. E.; PATIRUPANUSARA, B. Evaluation of carticaine – a new local analgesic. **International journal of oral surgery**, Copenhagen, v. 3, n. 6, p. 422-427, 1974.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The importance of pharmacovigilance: safety monitoring of medical products**. Geneva: WHO, 2002.

YAGIELA, J. A. Intravascular lidocaine toxicity: influence of epinephrine and route of administration. **Anesthesia progress**, Chicago, v. 32, n. 2, p. 57-61, Mar./Apr. 1985.

ANEXO A – Parecer de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE ODONTOLOGIA

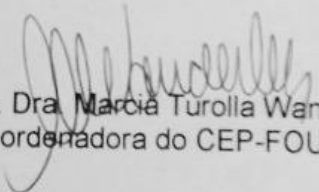
Comitê de Ética em Pesquisa

PARECER DE APROVAÇÃO
FR329401
Protocolo 32/10

Com base em parecer de relator, o Comitê de Ética em Pesquisa **APROVOU** o Projeto de pesquisa **“Frequência de complicações relacionadas à anestesia local com articaína e lidocaína”**, de responsabilidade do Pesquisador Ricardo Barbosa, sob orientação da Profa. Dra. Isabel Peixoto Tortamano.

Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados a este Comitê relatórios anuais referentes ao andamento da pesquisa e ao término cópia do trabalho em “cd”. Qualquer emenda do projeto original deve ser apresentada a este CEP para apreciação, de forma clara e sucinta, identificando a parte do a ser modificada e suas justificativas.

São Paulo, 19 de maio de 2010.


Profa. Dra. Marcia Turolla Wanderley
Coordenadora do CEP-FOUSP

ANEXO B – Normas da Revista Anesthesia Progress

STATEMENT OF PURPOSE

Anesthesia Progress is the official publication of the American Dental Society of Anesthesiology. It is also the official publication of the American Society of Dentist Anesthesiologists, the Canadian Academy of Dental Anaesthesiology, the European Federation for the Advancement of Anaesthesia in Dentistry, and the International Federation of Dental Anesthesiology Societies. The journal invites submission of review articles, reports on clinical techniques, case reports, conference summaries, and articles of opinion pertinent to the control of pain and anxiety in dentistry. Articles are considered for publication with the understanding that they have not been previously published and that they are not being submitted to another journal. Authors are responsible for all statements made in the article and the veracity of the references cited.

SUBMISSION OF MANUSCRIPTS

Manuscripts should be submitted online at

<http://www.editorialmanager.com/anesthesiaprogl/>.

The corresponding author will be notified of receipt of the manuscript, which will then be sent to two outside reviewers for an anonymous critique. Following this review, the authors will be notified of either acceptance, rejection, or the need to revise the manuscript prior to final acceptance. The editor reserves the right to edit all manuscripts and correspondence to ensure conciseness and clarity. The corresponding author will receive proofs and a copy of the edited manuscript prior to publication and is responsible for proofreading for errors. No editorial changes are permitted at the proof stage.

The author(s) acknowledge that the publisher reserves the right to charge authors for excessive alterations made to their page proofs. Authors are also responsible for all reprint charges associated with their article. Reprints may be withheld if authors fail to fulfill these obligations.

DEPARTMENTS

Brief Reviews. The journal welcomes brief reviews of clinical and basic topics relevant to pain control in dentistry. These articles should critically review the scientific literature on the subject and present either a summary or synthesis of the field based on the literature cited. Summary tables and figures should be used where applicable to condense the presentation.

Clinical Techniques

Succinct reports of new techniques or variations of traditional clinical techniques and case series that may suggest a clinical hypothesis are invited for this section. Since the value of this kind of communication rests with the ability of the reader to understand the method being presented, it is essential that manuscripts be well illustrated with either photographs or figures. Case series should be summarized with tables and descriptive statistics.

Scientific Articles

The journal will publish the results of controlled clinical trials of drugs and devices relevant to pain control in dentistry, including reports on analgesics, local and general anesthetics, anti-anxiety agents, adjunctive drugs for anesthesia, and medications used to manage chronic orofacial pain. Studies should incorporate comparison of the experimental treatment to either a standard treatment or placebo, random allocation of treatments, double-blind procedures when quantifying subjective reports, and appropriate parametric or nonparametric statistical analysis of data.

Case Reports.

Brief reports of unusual or instructive cases are welcome if well documented and illustrated. Of particular interest are cases illustrating adverse drug reactions and the management of medical emergencies or idiosyncratic responses to treatment.

Meeting Summaries

Brief summaries of individual scientific presentations, conference reports, or deliberations of society meetings related to pain control are welcome.

Correspondents are encouraged to contact the editor prior to preparing summaries for specific guidelines or to review formats previously published in the journal.

Commentaries

The journal will consider for publication manuscripts based on personal opinion, treatment philosophies, therapeutic or professional controversies, and medical – legal issues. References should be used to illustrate or support the opinions expressed in the article.

Correspondence

All readers are invited to address inquiries to the editor in response to any articles published in the journal or to invite a dialogue on a topic relevant to pain control in dentistry. Correspondence must conform to the guidelines listed for manuscripts with regard to typing references and author affiliation.

Correspondence and editorial inquiries should be addressed to:

Steven Ganzberg, DMD, MS

Editor-in-Chief, Anesthesia Progress

sganzberg@ucla.edu

Continuing Education Calendar

The journal will attempt to publish notices of all state, regional, national, and international meetings related to pain control, as well as announcements of continuing education courses. All announcements should be submitted to the editor three months before the cover date of the issue in which it is to appear.

REPRINTS

Anesthesia Progress now uses EzReprint, a userfriendly, automated online system for purchasing article reprints. Prior to publication of the issue, you will receive an e-mail with a unique URL (SmartLink) and information about the reprint order process. Clicking on the SmartLink will take you directly to a web portal where you may place your reprint order. The email will be sent to you from EzReprint@yurchak.com. You

may want to add this to your “safe senders” list to ensure that you receive the message. Reprint orders no longer have to be received in advance. Reprints can be ordered up to six months after the issue is published. If you have questions concerning your reprint order, please contact EzReprint@yurchak.com.

Editing & Translation Services

American Journal Experts has subject-expert editors who will check your manuscripts for spelling mistakes, grammar, punctuation, misplaced modifiers, changes in tense, problems in parallelisms, and use of inappropriate language. In addition, they will make sure that your text sounds natural and your sentences are well constructed. Contributors to Anesthesia Progress can receive a 10% discount on AJE's services by visiting the following link and registering for an account: <http://www.aje.com/c/apro10>. Other editing and translation services are available and Anesthesia Progress receives no monetary benefit from AJE or any other similar entity. Use of this service does not guarantee publication of a submission.

CHECKLIST

Please follow the guidelines below for preparing your manuscript. Manuscripts that do not follow the protocol described will be returned to the author.

General

___Manuscript, including tables and figure legends, is typed double-spaced, with a minimum of one-inch margins.

___Pages are numbered consecutively, starting with the title page.

Title Pages

___On the first page of one's manuscript is typed the article's title and the author name(s) with major degrees and academic affiliations. The name, mailing address, email address, and telephone number of the corresponding author are given on the title page.

___A short title (no more than 40 spaces) is provided at the bottom of the page for use as a running head.

Abstract

___An abstract of no more than 200 words is provided. It states the aims, methods, results, and conclusions drawn from the study. The abstract should be included in the online submission data and also in the manuscript file.

Keywords

___At least two keywords should be selected for future online searches of your submission. Keywords should be separated by semicolons, e.g., active vitamin D; parathyroid hormone-related peptide; hypercalcemia; bone resorption. Each individual keyword may be up to 256 characters in length. The keywords should be included in the online submission data and also in the manuscript file.

Text

___The body of the text for scientific articles is arranged into sections headed by Introduction, Methods, Results, Discussion, Acknowledgements, and References. For case presentations, an Introduction, Case Presentation(s) and Discussion are appropriate.

References

___References are indicated in text by consecutive superscript numerals.

___Numbered reference list contains names of all authors and abbreviated journal title (per Index Medicus). Volume number, inclusive pages, and year of publication (examples below) should all be provided.

___Unpublished observations, personal communications, and articles in preparation do not appear in the reference list but parenthetically in text.

Examples for References:

McGrath PA, Sharav Y, Dubner R, Gracely RH. Masseter inhibitory periods and sensations evolved by electrical tooth pulp stimulation. *Pain*.1981; 10: 1-17.

Stoelting RK, Dierdorf SF, McCammon RL. Anesthesia and Co-Existing Disease. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone; 1988.

Chapman CR, Chen AC, Harkins SW. Brain evoked potentials as correlates of laboratory pain: a review and perspective. In: Bonica JJ, Liebeskind JC, AlberFessard DG, eds: *Advances in Pain Research and Therapy*. New York, Raven Press; 1979: 791-803.

Figures

____Figure legends appear double-spaced on a separate page at the end of the manuscript file and are numbered consecutively. Color figures are costly and should be restricted to figures, graphs or tables where color is critical to understanding the content, e.g., an oral/pharyngeal lesion or pathologic microscopic image.

Digital Figure Guidelines

All figures must be uploaded as separate files.

Digital figures can be accepted in the following formats: TIFF (*.tif), Adobe Illustrator (.ai), Canvas, EPS (*.eps), Adobe Photoshop (*.psd), Quark documents, PDF (*.pdf), Corel Photo-Paint, PageMaker documents, JPEG (*.jpg), Corel Draw, PictureViewer documents, Word documents.

Many of the above formats are resolution dependent. The file resolutions that are required for good quality printing is much higher than is required for viewing on a computer screen. Files that are created in programs or at settings that are “low” resolution will always retain the visual characteristics of low-resolution files regardless of what is done to them later. A low-resolution file has a bitmapped (pixilated) appearance. The best file resolution for a figure file depends on the type of figure that it is and what line-screen will be used to print the figure. Using resolutions that are higher than ideal does not serve any advantage. Allen Press recommends the following ideal and minimum resolutions for figure files: Line Bitmap 1200 ppi 600

ppi Grayscale 350 ppi 200 ppi 300L b/w halftone Grayscale 450 ppi 200 ppi. You can check the quality of your figures prior to submission at <http://verifig.allenpress.com>. Log in with your email address and use “figcheck” as the password. You will receive a report with details about the resolution, figure size, fonts, and color mode of the files. Color figures are costly and should be restricted to figures, graphs or tables where color is critical to understanding the content, e.g., an oral/pharyngeal lesion or pathologic microscopic image.

Tables

___Tables may be submitted at the end of the text file (on separate pages) or in a separate file (or files). Tables should be submitted in XLS or DOC formats and should be double-spaced and numbered, with a title appearing above the table. Color tables or graphs are costly and should be restricted to those where color is critical to understanding the content. In our experience, this is very rare. If the author wishes to pay the added expense, this is acceptable and will be honored.

APÊNDICE A – Formulário preenchido ao final de cada atendimento: Reações adversas com anestésicos locais

Idade: _____ Sexo: _____

Fatores de risco:

() doença cardiovascular () alergia () doença metabólica

() doença pulmonar () doença do SNC () doença hepática

() gravidez () Outro

Já recebeu anestesia local para tratamento odontológico antes? () Não () Sim

Já apresentou alguma reação adversa a anestesia local? () Não () Sim

Que tipo e a qual anestésico? _____

Toma medicação diária? () Não () Sim Quais? _____

Tomou algum medicamento antes da consulta? () Não () Sim

Qual? _____ () Prescrita por profissional () Auto medicação

Anestésico local utilizado

() Lidocaína 2% + Adrenalina 1:100.000 () Articáína 4% + Adrenalina 1:100.000

Número de tubetes: _____

Técnica anestésica

() Infiltração () Bloqueio mentoniano () Bloqueio maxilar

() Bloqueio mandibular () Bloqueio intraligamentar () Infraorbital

() Bloqueio alveolar
posterior

Tipo de procedimento realizado:

() Cirurgia () Dentística () Endodontia () Periodontia

Duração do procedimento: _____

Quantificação do medo relacionado a este atendimento odontológico.....1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Escala de medo de Gatchel)

Ocorreu alguma das seguintes reações adversas?

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Palpitação | <input type="checkbox"/> Hipotensão |
| <input type="checkbox"/> Tremor | <input type="checkbox"/> Hipertensão |
| <input type="checkbox"/> Desorientação | <input type="checkbox"/> Broncoespasmo |
| <input type="checkbox"/> Edema de mucosa | <input type="checkbox"/> Convulsão |
| <input type="checkbox"/> Vômito | <input type="checkbox"/> Visão dupla (diplopia) |
| <input type="checkbox"/> Agitação | <input type="checkbox"/> Dor pós operatória no local da injeção |
| <input type="checkbox"/> Náusea | <input type="checkbox"/> Trismo pós operatório |
| <input type="checkbox"/> Sudorese | <input type="checkbox"/> Paralisia motora |
| <input type="checkbox"/> Palidez | <input type="checkbox"/> Paralisia sensorial pós operatória |
| <input type="checkbox"/> Tontura | <input type="checkbox"/> Síncope |
| <input type="checkbox"/> Dor de cabeça | <input type="checkbox"/> Lipotímia |
| <input type="checkbox"/> Choque anafilático | <input type="checkbox"/> Ataque cardíaco |
| <input type="checkbox"/> Angina | <input type="checkbox"/> Alergia |
| <input type="checkbox"/> Asma | <input type="checkbox"/> Parestesia |
| <input type="checkbox"/> Outro _____ | |

APÊNDICE B – Versão em inglês do artigo científico escrito nas normas da revista Anesthesia Progress

Frequency of adverse reactions related to the use of local anesthetics articaine and lidocaine in dentistry

Isabela Chiguti Yamashita Bastos

Postgraduate in Dental Clinic, Dental School, Federal University of Espírito Santo - Brazil

Jackeline Coutinho Guimarães

Associate Professor of Dentistry Department, Federal University of Espírito Santo – Brazil.

Corresponding author: Isabela Chiguti Yamashita Bastos. Federal University of Espírito Santo, Avenida Marechal Campos nº 1468 – Maruípe – CEP: 29043-900 - Vitória - Espírito Santo - Brazil. E-mail: isayamashita@gmail.com

ABSTRACT

This study determined the frequency of adverse reactions related to the administration of local dental anesthesia with articaine 4% compared with 2% lidocaine, both associated with epinephrine 1:100,000. A total of 727 patients seen in the emergency center of the School of Dentistry at São Paulo University, 338 patients underwent local anesthesia with lidocaine and 389 patients with articaine. For each procedure was completed a form containing patient data, local anesthesia applied and possible reactions. The overall frequency of adverse reactions was 3.71%, with sweating and pallor the most observed. There was an association between adverse reactions and use of daily medication in patients anesthetized with articaine. There was no association between duration and type of procedure with the occurrence of adverse reactions in patients anesthetized with articaine, and this association was observed in those who were anesthetized with lidocaine. The low frequency of adverse reactions related to the use of articaine and lidocaine leads to the conclusion that both solutions are safe for use in dentistry. Articaine demonstrated superiority compared to lower frequency of adverse reactions in longer procedures and/ or surgery when compared to lidocaine.

Keywords: local anesthetics; adverse reactions; articaine.

INTRODUCTION

Since its introduction in the late 40's, lidocaine became the most widely used anesthetic in medicine and dentistry, due to its clinical efficacy and safety.¹⁻³ Articaine hydrochloride, a local anesthetic of amide type recently introduced in dental practice, has been compared to standard anesthetic,⁴⁻⁶ aiming to ensure reliability for its use.

Despite the safety of these drugs, adverse reactions may be associated with local anesthesia. The World Health Organization (WHO) defines adverse reaction as any harmful, undesirable or unintentional response to a drug, which is manifested after administration of prophylactic, diagnostic or therapeutic doses.⁷

Daüblander, Müller and Lipp,⁸ reported that the overall incidence of adverse reactions associated with local anesthesia in dentistry was 4.5%, including dizziness, tachycardia, agitation, nausea and tremor. When comparing the safety of 4% articaine with 1: 100.000 epinephrine and lidocaine 2% with 1: 100.000 epinephrine, the adverse effects found were facial edema, headache, infection, pain, hypoesthesia and paresthesia.⁹ Articaine has been associated with increased incidence of paresthesia involving the inferior alveolar nerve block,¹⁰⁻¹² besides eye reactions such as diplopia.¹³⁻¹⁴ Allergic reactions involving local anesthetics have been reported in the literature with frequency.¹⁵⁻¹⁷ However, it is difficult to determine the accuracy and the real frequency due to inconsistency in the confirmation methods.

Therefore, considering the frequency of adverse reactions related to the use of local anesthetics in dentistry is a matter of clinical interest, especially with regard to security and reliability of anesthetic recently introduced in market, such as articaine

hydrochloride, the aim of this study was to determine the frequency of adverse reactions related to the administration of 4% articaine with 1:100.000 epinephrine and compare it to 2% lidocaine with 1:100.000 epinephrine, which is the standard anesthetics - and correlate adverse reactions to factors inherent to the patient and to treatment established.

METHODS AND MATERIALS

This study was approved by the Permanent Ethics Committee for Experiments involving Humans at the School of Dentistry at the University of São Paulo, in Brazil.

Data obtained from 727 reviews of patients treated at emergency center of the School of Dentistry at the São Paulo University were tabulated and assessed with Microsoft Excel® 2010, from June 2010 to June 2011.

The inclusion criteria to participate in the study were patients of both gender, who needed dental care under local anesthesia. Patients undergoing dental care without local anesthesia, patients in whom the anesthetic solutions were contraindicated and patients with a history of sensitivity to local anesthetics of the amide type were excluded from the study.

Contraindications involved patients with asthma induced by sulfites, because the formulations of local anesthetics containing adrenaline present sodium metabisulphite; patients with confirmed allergy to drugs containing sulfur, such as sulfa drugs, due to the thiophene ring in the chemical structure of this articaine hydrochloride; patients with neurological impairment that would prevent the correct evaluation from filling; patients who were taking medication known to cause changes in blood pressure, as monoamine oxidase inhibitors, tricyclic antidepressants and phenothiazines. Moreover, patients during or after administration of halothane, trichlorethylene, cyclopropane or chloroform and those who were making use of vasopressors and oxytocic of ergot type.¹⁸

Each volunteer patient underwent anamnesis during screening, which was performed by a single researcher, in charge of evaluating whether the systemic conditions of the patient allow their inclusion in the survey. After this stage, participants were conducted to emergency service by undergraduate students, who receive training for the correct evaluation form filling after completing the dental care, which contained the following information:

- Personal data (age, gender)
- History of previous experiences with local anesthetics
- Medical history (systematic commitments)
- Medication used daily or prior to dental treatment (prescription or self medication)
- Anesthetic, anesthetic technique and tubes number used
- Duration and type of dental care performed (oral surgery, dentistry, periodontics and endodontics)
- Quantification of fear in relation to dental treatment by applying the Gatchel Fear Scale¹⁹
- Occurrence of any adverse reaction

Local anesthetics used were 4% articaine with 1:100.000 epinephrine (articaine 100[®] DFL) and 2% lidocaine 2% with 1:100.000 epinephrine (Alphacaine 100[®] DFL). The solutions were administered alone, without combination between them.

The tubes used for the study were identified by codes that were not known to operator and patient, in order to characterize the double-blind study. The administration order was random.

Terumo[®] short needles with 21mm length and 30 gauge and long needles with 35mm length and 27 gauge were used. The choice of needle depended on the type of anesthetic technique, according to the anesthetic techniques recommended by Malamed.³

Carpule syringe with a device for aspiration (PRUDENT[®], Argentina) was used for administration of local anesthetics. Injection rate was about 1 ml per minute, so the tube was injected at an interval of 2 minutes. Blood extraction tests were performed at the beginning of the application of local anesthetics to avoid inadvertent intravascular injection. The amount of anesthetic tubes was dependent on the anesthetic efficacy for pain relief while performing the procedure.

For the record of late adverse reactions was carried out by telephone contact with patients after a period of 24 hours. The participants in this study were instructed to return or call the emergency department if any adverse reaction occurred after this period, especially in case of paresthesia.

Statistical analysis was conducted with Fisher's exact test and Chi-Square Pearson. All statistical tests were performed with the SAS System 9.3 at a 5% level of significance ($p < 0.05$).

RESULTS

Among the 727 patients treated at the emergency room of FOUSP, 338 underwent local anesthetic with 2% lidocaine and 389 underwent with 4% articaine, both solutions associated with 1:100.000 epinephrine. 51.58% of patients were male and 48.42% were female. The age of participants ranged from 4 to 90 years old, with an average of 40.73 ± 16.22 years.

The absolute frequency of the variables of risk factors, daily medication, medication use before the dental care, previous adverse reaction and first anesthesia for both anesthetics are shown in Table 1.

Considering all patients (n=727), 26.55% showed one (91.19%) or more (8.81%) risk factors in their medical history. Metabolic diseases (46.98%) were found more frequently, followed by allergies (16.74%), central nervous system diseases (8.37%) and cardiovascular diseases (7.91%). Still, 17.6% of patients were on daily medication, where 4.84% used two or more drugs. The most commonly drugs used were anti-hypertensive (41.98%), antidiabetic (7.63%) and birth control pills (6.87%).

The age of patients was divided into the following categories: 4-11 years (children), 12-18 years (teens), 19 to 59 years (adults) and greater than or equal to 60 years (elderly). Among the 727 patients, eight were children, 46 were teenagers, 571 were adults and 102 were elderly. Pearson chi-square test showed no association between age and adverse reaction for both articaine ($p = 0.1447$) and lidocaine ($p = 0.6126$) (Table 2).

And Fisher's exact test showed an association ($p = 0.0266$) between adverse reaction and use of daily medication in patients anesthetized with articaine. And for patients anesthetized with lidocaine, there was an association ($p = 0.0448$) between adverse reactions and first anesthesia (Table 3). Table 4 shows the distribution of patients according to the variables, use of daily medication and first anesthesia, relating them to the occurrence of adverse reactions to the lidocaine and articaine.

The duration of the procedure was classified into less than 20 minutes, from 20 to 60 minutes, from 60 to 90 minutes and greater than 90 minutes. Using Pearson's chi-square test, there was no association between adverse reaction and duration of the procedure for articaine. However, can be said that there is an association to lidocaine, showing that adverse reactions were more frequent in longer procedures (Table 4).

The procedures performed in patients were grouped into four specialties: oral surgery (35.08%), dentistry (32.60%), endodontics (24.62%) and periodontics (7.70%) (Table 5). The statistical test showed that there is an association ($p = 0.0146$) between adverse reactions and type of procedure for lidocaine (Table 4) where adverse reactions were more frequent in surgical procedures.

Gatchel Fear Scale¹⁹ were used to quantify the fear of dental care, in which 1-4 is little fear (54.05%), 5-7 afraid moderate (29.99%) and 8-10 fear severe (15.27%). Five patients (0.69%) didn't know what to answer. There was no association between adverse reaction and fear for both anesthetics by Chi-square test of Pearson (Table 4).

When partnered the variables type of procedure and fear of dental care, chi-square test of Pearson revealed that severe fear was more frequent in surgical procedures for articaine (51.52%) and lidocaine (60 %) when compared to other specialties (endodontics, periodontics and dentistry).

The overall incidence of side effects associated with local anesthesia was 3.71%, occurring in 3.85% of patients anesthetized with lidocaine and 3.60% of anesthetized with articaine. Among the 727 patients evaluated, 19 patients (2.61%) had only one adverse reaction and 8 patients (1.1%) had two or more. The most frequent adverse reactions were sweating and pallor, each with 5 records and all of transitory character, followed by dizziness, palpitations, tremor and hypotension, each with four records and also transitory (Figure 1). Severe or late adverse reaction such as anaphylactic shock, asthma, bronchospasm, seizures, heart attack or paresthesia were not observed.

Table 1. Distribution of patients according to variables related to lidocaine and articaine.

Variables	Lidocaine 2% + epinephrine 1:100,000		Articaine 4% + epinephrine 1:100,000	
	Yes	No	Yes	No
Risk factors	73	265	120	269
Continuous medication use	53	285	71	318
Medication use before dental care	28	310	23	366
Previous adverse reaction	5	333	3	386
First anesthesia	22	316	20	369

Table 2. Association between adverse reactions and variables listed below for patients anesthetized with lidocaine and articaine.

Variable	Lidocaine 2% + epinephrine 1:100,000	Articaine 4% + epinephrine 1:100,000
	p-value	
Age	0.6126	0.1447
Fear of dental care	0.1102	0.8152
Type of procedure	0.0146*	0.8174
Duration of procedure	0.0423*	0.7209

* p<0.05 – Pearson Chi-Square Test

Table 3. Association between adverse reaction and variables listed below for patients anesthetized with lidocaine and articaine.

Variable	Lidocaine 2% + epinephrine 1:100,000	Articaine 4% + epinephrine 1:100,000
	p-value	
Gender	0.0922	0.5934
Risk factor	0.1643	0.3782
First anesthesia	0.0448*	1
Previous adverse reaction	1	0.1044
Daily medication	1	0.0266**
Medication use before dental care	0.2935	0.5803

Tabela 4. Distribution of patients according to variables listed below related to the occurrence of adverse reactions to lidocaine and articaine

Variable	Lidocaine 2% + epinephrine 1:100,000		Articaine 4% + epinephrine 1:100,000	
	Adverse reaction			
	Yes	No	Yes	No
Risk factor	5	68	6	114
First anesthesia	3	19	0	20
Previous adverse reaction	0	5	1	2
Daily medication	2	51	6	65
Medication before dental care	2	26	1	22

Table 5. Distribution of patients according to the type of procedure carried out and anesthetic used.

Type of procedure	Lidocaine 2% + epinephrine 1:100,000	Articaine 4% + epinephrine 1:100,000	Total	
			N	%
Surgery	117	138	255	35.08%
Dentistry	119	118	237	32.60%
Endodontics	77	102	179	24.62%
Periodontics	25	31	56	7.70%

Figure 1. Occurrence of adverse reactions per patient according to the anesthetic used.

Lidocaine		Articaine	
L01	Tachycardia	A01'	Palpitation, tremor, agitation and sweating
L02	Postoperative paralysis and postoperative trismus	A02'	Dizziness
L03	Dizziness	A03'	Postoperative pain and postoperative trismus
L04	Palpitation, tremor, agitation, sweating, dizziness, hypotension and pallor	A04'	Hypotension
L05	Sweating, hypotension e pallor	A05'	Agitation
L06	Hypotension, tachycardia and paralysis	A06'	Pallor
L07	Tremor	A07'	Tachycardia
L08	Tremor	A08'	Pallor
L09	Pallor	A09'	Mucosal edema
L10	Lipothymy	A10'	Palpitation and sweating
L11	Sweating and dizziness	A11'	Postoperative Pain
L12	Hypotension	A12'	Palpitation
L13	Postoperative Pain	A13'	Lipothymy
		A14'	Hallucination

L01 Patients anesthetized with lidocaine

A01' Patients anesthetized with articaine

DISCUSSION

The administration of local anesthetics is a common procedure in dental practice, where severe complications are rare when these drugs are used carefully, respecting the recommended dose limit. When adverse reactions occur, they are usually reversible and transitory nature, although the potential for occurrence of serious complications exists.³

In this study, the frequency of adverse reactions to the use of local anesthetic 4% articaine with 1:100.000 epinephrine was 3.60% (n = 14), compared to 3.85% (n=13) when was used 2% lidocaine with 1:100.000 epinephrine. Considering all patients (n=727), the overall rate of complications was 3.71% (n=27), agreeing with Daüblander et al.⁸ who reported 4.50% of frequency of adverse reactions. Boynes et al.²⁰ and Kaufman et al.²¹ reported, respectively, frequencies of adverse reactions of 23.8% and 26.2%. However, the first study was conducted in special patients, while the second considered minor adverse reactions, which may explain frequencies significantly higher than those reported in the present study. Still, it can be noted that the high incidence of adverse reactions mentioned by Kaufman et al.²¹ can be attributed to the fact that this study was based on patient reports, while in our study and study of Daüblander et al.⁸ results depend of observation by operator.

The most frequent adverse reactions (palpitations, sweating, pallor, dizziness, tremor and hypotension) were similar to those found by Daüblander et al.⁸ (dizziness, tachycardia, agitation, nausea, tremor) and Kaufman et al.²¹ (pallor, palpitations, sweating and dizziness). All were reversible and transient in nature and does not require any kind of intervention to resolve them. Severe complications such as

anaphylactic shock, asthma, bronchospasm, seizure or heart attack were observed. However, the study of Daüblander et al.⁸ considering a 2731 patients, found a frequency of 0.07% severe reactions, represented by one case of seizure and one case of bronchospasm.

Kaufman et al.²¹ suggested that severe complications possibly occur in samples with a larger number of patients with risk factors, such as the sample used by Daüblander et al.⁸, where 45.9% of the patients had one or more risk factors in their medical history. However, in our study, no association was found between these two variables for lidocaine ($p = 0.1643$) and articaine ($p = 0.3782$), even taking into account that 30.85% (120 patients) of the sample of articaine had at least one systemic risk factor. Further, it is necessary to emphasize that all these studies used a huge sample, which contributes to confirm the safety and reliability of the local anesthetics used, even in patients with risk.

According to statistical analysis, it can be said that the adverse reactions were more frequent in patients, who were taking daily medication in the articaine group, which shows consistency with Wallis²², who said that the biggest single risk factor for adverse reactions to a drug is precisely the number of medications used by a person. Thus, it can be assumed that the medication exceeds the actual systemic risk factor in itself.

As in other studies 8,9,21 there was no association between age and adverse reaction for articaine ($p = 0.1447$) and lidocaine ($p = 0.6126$), showing that these anesthetics can be used safely at any age, in compliance with the guidelines for its use.

For the lidocaine group complications were more frequent in patients who were being anesthetized for the first time. This can be interpreted as evidence that anxiety caused by the anticipation of pain, is possibly the main cause for the development of complications, as supports by Bishop et al⁴ and Kaufman et al²¹. The first author evaluated the cardiovascular responses during the different stages of dental treatment and found that the heart rate, mean arterial pressure, systolic and diastolic pressures were higher in time prior to anesthesia when compared to the time of application of the anesthetic solution.

The articaine has been associated with increased incidence of paresthesias involving the inferior alveolar nerve block¹⁰⁻¹² as well as diplopia eye complications related to possible increased diffusion through the soft tissue and bone.¹³⁻¹⁴ However, in the present study, these complications were not observed during the procedure and late because the patients were instructed to return or call the emergency service in the case of postoperative adverse reactions. The exact mechanism that explains the higher incidence of paresthesia in anesthetized patients with articaine remains unknown.^{10,23} Some authors confirmed that the highest concentration of the anesthetic, as in the case of articaine, marketed in the concentration of 4%, provides higher neurotoxicity to the local anesthetic suggesting a higher incidence of paresthesia.^{10-12,24}

Reports of allergic reactions to local anesthetics have appeared in the scientific literature with some frequency.¹⁵⁻¹⁶ In our study, these complications were not observed showing the safety of local anesthetics evaluated. However, it is difficult to determinate the accuracy and the actual frequency due to inconsistencies in the methods of confirmation including prick test, skin test and provocation test. Moreover,

few cases have confirmed the presence of IgE to the drug tested¹⁷ confirming that true allergic reactions are extremely rare.^{16, 25}

Quantification of fear related about dental treatment was not associated with a higher incidence of adverse reaction in both groups. Possibly, the evaluation form filling after dental care has brought about in an understatement of fear by patients, since the procedure had already been executed and the painful relieved. We opted for this methodology in our study, so any negative information when filling out this chart does not interfere with the observation of adverse reactions by operator.

Selecting the ideal anesthetic solution should take into account a rapid onset of action and duration compatible with the procedure to be performed, preventing in a complex and long procedures, patients experience pain condition resulting from the end of anesthesia.³ The average values for onset of action and pulp duration of 2% lidocaine with 1:100.000 epinephrine and 4% articaine with 1:100.000 epinephrine were evaluated by Costa et al.⁵ and Tortamano et al.²⁶ in maxillary infiltrations and inferior alveolar nerve block, respectively. In both studies, 4% articaine exhibited more rapid onset of action and also got longer duration of pulp anesthesia when compared to lidocaine. Also, the power of articaine hydrochloride is 1.5 times of the hydrochloride lidocaine.³ In our study, it was observed that the lidocaine group showed a significant correlation between greater number of adverse reactions in procedures of longer duration and when involved surgery procedure. These findings are in agreement with literature^{3,5,26}, which presumes that there is a superiority of articaine compared with lidocaine for longer and/or surgical procedures, in relation to lower incidence of adverse reactions.

CONCLUSIONS

- In patients anesthetized with articaine adverse reactions were significantly more frequent in who used daily medication, indicating that articaine should be used with caution in these patients, when compared to subjects administered lidocaine.
- Articaine demonstrated superiority compared to lower frequency of adverse reactions in longer and/ or surgical procedures compared to lidocaine.
- Due to the low frequency of adverse reactions related to the use of local anesthetics articaine 4% associated with epinephrine 1: 100,000 (3.60%) and 2% lidocaine associated with epinephrine 1: 100,000 (3.85%) both solutions are considered safe for use in dentistry with no difference between groups.

REFERENCES

1. Hawkins JM, Moore PA. Local anesthesia: advances in agents and techniques. *Dent Clin North Am.* 2002 Oct; 46(4): 719-32.
2. Mackenzie TA, Young ER. Local anesthetic update. *Anesth Prog.* 1993; 40(2): 29-34.
3. Malamed SF. *Handbook of local anesthesia*, 6th ed. St Louis: Mosby, 2013.
4. Bispo CG, Tortamano IP, Rocha RG, Francischone CE, Borsatti MA, da Silva JC Jr, Medeiros AC. Cardiovascular responses to different stages of restorative dental treatment unaffected by local anaesthetic type. *Aust Dent J.* 2011 Sep; 56(3): 312-6.
5. Costa CG, Tortamano IP, Rocha RG, Francischone CE, Tortamano N. Onset and duration periods of articaine and lidocaine on maxillary infiltration. *Quintessence Int.* 2005 Mar; 36(3): 197-201.
6. Tortamano IP, Siviero MS, Costa CG, Buscariolo IA, Armonia PL. A comparison of the anesthetic efficacy of articaine and lidocaine in patients with irreversible pulpitis. *J Endod.* 2009 Feb; 35(2): 165-8.
7. WORLD HEALTH ORGANIZATION. The importance of pharmacovigilance: safety monitoring of medical products. Geneva: WHO, 2002.
8. Daublander M, Muller R, Lipp MDW. The incidence of complications associated with local anesthesia in dentistry. *Anesth Prog.* 1997; 44(4): 132-41.

9. Malamed SF, Gagnon S, Leblanc D. Articaine hydrochloride: a study of the safety of a new amide local anesthetic. *J Am Dent Assoc.* 2001 Feb; 132(2): 177-185.
10. Garisto GA, Gaffen AS, Lawrence HP, Tenenbaum HC, Haas DA. Occurrence of paresthesia after dental local anesthetic administration in the United States. *J Am Dent Assoc.* 2010 Jul; 141(7): 836-44.
11. Haas DA, Lennon D. A 21 year retrospective study of reports of paresthesia following local anesthetic administration. *J Can Dent Assoc.* 1995 Apr; 61(4): 319-30.
12. Hillerup S, Jensen RH, Ersbøll BK. Trigeminal nerve injury associated with injection of local anesthetics: needle lesion or neurotoxicity? *J Am Dent Assoc.* 2011 May; 142(5): 531-9.
13. Peñarrocha-Diago M, Sanchis-Bielsa JM. Ophthalmologic complications after intraoral local anesthesia with articaine. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2000 Jul; 90(1): 21-4.
14. Steenen SA, Dubois L, Saeed P, Lange J. Ophthalmologic complications after intraoral local anesthesia: case report and review of literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012 Jun; 113(6): e1-5.
15. Berkun Y, Ben-Zvi A, Levy Y, Galili D, Shalit M. Evaluation of adverse reactions to local anesthetics: experience with 236 patients. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003 Oct; 91(4): 342-345.
16. Gall H, Kaufmann R, Kalveram CM. Adverse reactions to local anesthetics: analysis of 197 cases. *J Allergy Clin Immunol.* 1996; 97: 933-937.

17. Speca SJ, Boynes SG, Cuddy MA. Allergic reactions to local anesthetic formulations. *Dent Clin North Am.* 2010; 54: 655-664.
18. Malamed SF, Gagnon, S, Leblanc, D. Efficacy of articaine: a new amide local anesthetic. *J Am Dent Assoc.* 2000; 131(5): 635-642.
19. Kanegane K, Penha SS, Borsatti MA, Rocha RG. Dental anxiety in an emergency dental service. *Rev Saúde Pública.* 2003 Dec; 37(6): 786-792.
20. Boynes SG, Moore PA, Lewis CL, Zovko J, Close JM. Complications associated with anesthesia administration for dental treatment in a special needs clinic. *Spec Care Dentist.* 2010; 30(1): 3-7.
21. Kaufman E, Goharian S, Katz Y. Adverse reactions triggered by dental local anesthetics: a clinical survey. *Anesth Prog.* 2000 Winter; 47(4): 134-8.
22. Wallis KA. No medicine is sometimes the best medicine. *BMJ Case Rep.* 2015 May; 14; 2015.
23. Piccinni C, Gissi DB, Gabusi A, Montebugnoli L, Poluzzi E. Paraesthesia after local anaesthetics: an analysis of reports to the FDA Adverse Event Reporting System. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2015 Jul; 117(1): 52-6.
24. Cornelius CP, Roser M, Wietholter H, Wolburg H. Nerve injection injuries due to local anaesthetics. Experimental work. *J Craniomaxillofac Surg.* 2000; 28(suppl 3): 134-5.
25. Sambrook PJ, Smith W, Elijah J, Goss AN. Severe adverse reactions to dental local anaesthetics: systemic reactions. *Aust Dent J.* 2011 Jun; 56(2): 148-153.

26. Tortamano IP, Siviero M, Lee S, Sampaio RM, Simone JL, Rocha RG. Onset and duration period of pulpal anesthesia of articaine and lidocaine in inferior alveolar nerve block. *Braz Dent J* 2013July/Aug.; 24(4): 371-74.